

PCT/JP 2004/014781

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

22.10.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 0 月 1 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 8 5 9 3 6
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 8 5 9 3 6]

出 願 人 東 洋 化 成 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

REC'D 09 DEC 2004

WIPO

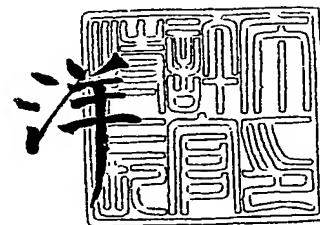
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 1 1 月 2 6 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出 証 番 号 出 証 特 2 0 0 4 - 3 1 0 7 3 7 2

【書類名】 特許願
【整理番号】 92-271
【提出日】 平成15年10月10日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D257/00
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成品
 研究所内
 【氏名】 萩谷 一剛
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成品
 研究所内
 【氏名】 小黒 清人
【発明者】
 【住所又は居所】 兵庫県高砂市曾根町 2 9 0 0 番地 東洋化成工業株式会社化成品
 研究所内
 【氏名】 光井 順
【特許出願人】
 【識別番号】 000222554
 【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目 2 番 6 号
 【氏名又は名称】 東洋化成工業株式会社
 【代表者】 古橋 滋生
 【電話番号】 06-6346-6706
 【ファクシミリ番号】 06-6346-6715
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 053774
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

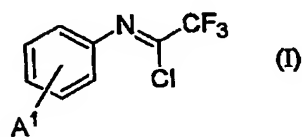
BEST AVAILABLE COPY

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I) ;

【化 1】



(式中、 A^1 はアルコキシル基を示す) で表される N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドと一般式 (I I) ;

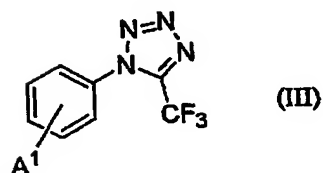
【化 2】

 $A^2-(N_3)_n$

(II)

(式中、 A^2 はアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、 $n=1$ または 2 である。) で表される無機アジド化合物とを、アミン塩の存在下で芳香族炭化水素溶媒中において反応させることを特徴とする一般式 (I I I) ;

【化 3】



(式中、 A^1 は、前述と同義である。) で表される 1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールの製造方法。

【請求項 2】

N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドが、N-(2-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドまたは N-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドであることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

無機アジド化合物が、アジ化ナトリウムであることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

アミン塩が、トリエチルアミン塩酸塩であることを特徴とする請求項 1 ~ 3 いずれか記載の製造方法。

【請求項 5】

芳香族炭化水素溶媒がトルエンまたはキシレンであることを特徴とする請求項 1 ~ 4 いずれか記載の製造方法。

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】明細書

【発明の名称】1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールの製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、N-(アルコキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドから1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来は、イミドイルクロライド化合物からテトラゾール化合物を製造する方法としては、例えば200℃以上の高温でアジ化水素ガスを吹き込む合成法が報告されている（非特許文献1参照）。

【0003】

また、アジ化ナトリウムを用いて水を混合した溶媒中での反応（非特許文献2参照）、DMF、アセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒を用いた反応（非特許文献3、4、5参照）などが知られている。

【0004】

しかし、200℃以上の高温でアジ化水素ガスを吹き込むため、有毒なアジ化水素が系外に放出する可能性もあり、環境および安全に工業生産するにはリスクが大きい。また、DMFやアセトニトリル溶媒中での反応は、特に加熱反応が必要とする場合にアジ化ナトリウムと溶媒が反応する可能性があり、さらに上記溶媒は水溶性溶媒であることから、生成物の水層への逃げが大きくなる。さらにDMFなどの高沸点の溶媒を用いると生成物が液状物質の場合、溶媒除去が難しい。従って、従来の上記反応による製造方法は工業的に不利である。

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 4647. =ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー. 1958年、第80版、P4647.

【非特許文献2】J. Org. Chem. 1958, 23, 1909. =ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー. 1958年、第23版、P1909.

【非特許文献3】Synth. Commun. 1971, 1, 1. =シンセティック・コミュニケーションズ. 1971年、第1版、P1.

【非特許文献4】J. Org. Chem. 1979, 44, 3281. =ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー. 1979年、第44版、P3281.

【非特許文献5】J. Fluorine Chem. 1999, 99, 83. =ジャーナル・フッ素・ケミストリー. 1999年、第99版、P83.

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の目的は、1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールを安全且つ効率良く製造することのできる方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、上記の課題に対し鋭意検討した結果、芳香族炭化水素溶媒中、無機アジド化合物とアミン塩類とを反応させ、系内で生成したアミンのアジ化水素塩が反応することで1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールを高収率で得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

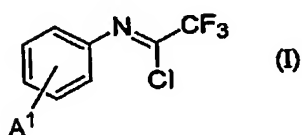
即ち、本発明は、下記に示すとおりのN-(アルコキシフェニル)-2,2,2-

出証特2004-3107372

リフルオロアセトイミドイルクロライドから 1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールを製造する方法を提供するものである。

項 1. 一般式 (I) ;

【化 1】



【0008】

(式中、A¹ はアルコキシ基を示す) で表される N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドと一般式 (II) ;

【0009】

【化 2】

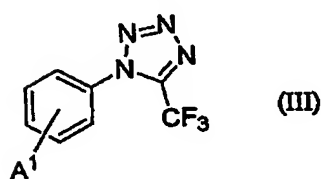


【0010】

(式中、A² はアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、n=1 または 2 である。) で表される無機アジド化合物とを、アミン塩の存在下で芳香族炭化水素中において反応させることを特徴とする一般式 (III) ;

【0011】

【化 3】



【0012】

(式中、A¹ は、前述と同義である。) で表される 1-(アルコキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールの製造方法。

項 2. N-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドが、N-(2-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドまたは N-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドであることを特徴とする項 1 記載の製造方法。

項 3. 無機アジド化合物が、アジ化ナトリウムであることを特徴とする項 1 または 項 2 記載の製造方法。

項 4. アミン塩が、トリエチルアミン塩酸塩であることを特徴とする項 1 ~ 3 いずれか記載の製造方法。

項 5. 芳香族炭化水素溶媒がトルエンまたはキシレンであることを特徴とする項 1 ~ 4 いずれか記載の製造方法。

【0013】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0014】

A¹ におけるアルコキシ基のアルキル部位は、直鎖状でも分岐鎖状でも良く、分岐鎖状の場合、分岐位置や分岐数は特に限定されない。また、反応が進行しやすい点から炭素数 1 ~ 10、特に 1 ~ 4 のものが好ましい。好適な具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、ブト-2-オキシ基、2-メチルプロプ-1-オキシ基、2-メチルプロプ-2-オキシ基などが挙げられる。

上記一般式 (II) で表される無機アジド化合物としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の無機アジ

ド化合物が挙げられるが、好適にはアルカリ金属の無機アジド化合物であり、アジ化ナトリウムが工業的に好適である。

【0015】

【0015】
本発明においては、 A^1 としてはメトキシが特に好ましい。 A^2 としてはナトリウムが好ましい。この場合、上記一般式 (I I) 中で $n=1$ である。

【0016】

【0016】
本発明で使用するアミン塩は、アミンと酸とから形成される。アミンとしては、第一級、第二級、第三級アミンのいずれでも良いが、特に脂肪族アミンが好ましい。具体例としては、メチルアミン塩、エチルアミン塩、プロピルアミン塩、ブチルアミン塩、アミルアミン塩、ヘキシルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ヘプチルアミン塩、オクチルアミン塩、アリルアミン塩、ベンジルアミン塩、 α -フェニルエチルアミン塩、 β -フェニルエチルアミン塩などの第一級アミン塩；ジメチルアミン塩、ジエチルアミン塩、ジプロピルアミン塩、ジブチルアミン塩、ジアミルアミン塩、ジヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジアリルアミン塩、モルホリン塩、ピペリジン塩、ヘキサメチレンイミン塩などの第二級アミン塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、トリプロピルアミン塩、トリブチルアミン塩、トリアミルアミン塩、トリヘキシルアミン塩、トリアリルアミン塩、ピリジン塩、トリエタノールアミン塩、N-メチルモルホリン塩、N, N-ジメチルシクロヘキシルアミン塩、N, N-ジメチルアニリン塩、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン塩、4-ジメチルアミノピリジン塩などの第三級アミン塩などが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。また、これらのアミン塩の2種以上を併用してもよい。

【0017】

塩を形成する酸としては、基本的にアミンと塩を生成する酸であればよい。具体例としては、塩酸、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、ホウ酸、アジ化水素、塩素酸、炭酸、硫化水素等の無機酸；蟻酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等の有機酸などが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。好ましい酸は、塩酸、臭化水素、硫酸、アジ化水素、酢酸、トリフルオロ酢酸である。

【 0 0 1 8 】

【0018】
上記に示したアミンと酸によるアミン塩の中で特にトリエチルアミン塩酸塩が好適である。

【0019】

【0019】
上記一般式(I)のN-(アルコキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドはどのような方法で製造されたものでもよい。
具体例としては、N-(2-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(3-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(4-メトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(2-エトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(3-エトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(4-エトキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(2-プロポキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(3-プロポキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(4-プロポキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(2-イソプロポキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(3-イソプロポキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(4-イソプロポキシフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[2-(ブト-2-オキシ)フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[3-(ブト-2-オキシ)フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[4-(ブト-2-オキシ)フェニル]

] -2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[2-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[3-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[4-(2-メチルプロプ-1-オキシ)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[2-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[3-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-[4-(2-メチルプロプ-2-オキシ)-フェニル]-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドが挙げられ、これらの中で特にN-(2-メトキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(3-メトキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド、N-(4-メトキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドが好適である。

【0020】

上記反応において、無機アジド化合物の使用量は上記一般式(I)のN-(アルコキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド1モルに対して、1.0~3.0モル、特に1.1~2.0モルが好ましい。

【0021】

上記反応において使用するアミン塩の使用量は、上記一般式(I)のN-(アルコキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド1モルに対して、0.1~1.5モル、特に0.3~1.0モルが好ましい。

【0022】

上記反応で使用する溶媒としては、反応に不活性な芳香族炭化水素が好ましい。特に、工業的に好適、且つ反応に好適な芳香族炭化水素の具体例としてベンゼン、トルエン、キシレン、メシチレン、エチルベンゼン、クロロベンゼン、ニトロベンゼン、クメン、クロロトルエンなどが挙げられ、特にトルエン、キシレンが好ましい。また、これらの芳香族炭化水素を2種以上混合して反応溶媒として用いることも可能である。当該溶媒の使用量は上記一般式(I)のN-(アルコキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド1gに対して通常1~15mL、好ましくは3~10mLである。

【0023】

上記反応は、芳香族炭化水素溶媒中、上記一般式(I)のN-(アルコキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドとアミン塩および無機アジド化合物を加え加熱反応をすることにより行われる。反応温度は低すぎると反応速度が小さくなり、高すぎると副生成物が多くなるため、通常0~150℃、好ましくは50℃~100℃である。また、反応時間は通常5~50時間程度、好ましくは12~30時間である。

【0024】

反応終了後、室温まで冷却した後に水を系内に加える。使用する水の量は上記一般式(I)のN-(アルコキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド1gに対して通常1~15mL、好ましくは3~10mLである。次いで、抽出、分液操作、脱湿、溶媒留去などの定法により粗生成物を得た後に、晶析、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の精製により、上記一般式(II)で表される1-(アルコキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが得られる。

【発明の効果】

【0025】

本発明によれば、N-(アルコキシ-フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドイルクロライドから1-(アルコキシ-フェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールを安全且つ効率良く製造することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

【0027】

実施例 1

1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールの製造例

200 mL フラスコにトルエン 53 mL、アジ化ナトリウム 4.68 g (72.0 mmol、1.6 当量)、トリエチルアミン塩酸塩 1.98 g (14.4 mmol、0.3 当量)を加え、室温でN-(アルコキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド 11 g (46.3 mmol)を室温で添加し、その後 80℃まで昇温し 23 h 反応させた。反応終了後、室温まで冷却した後に水 26 mLを加え有機層を水 (52 mL×1)で洗浄した。その後、溶媒留去により得られた粗品をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製することにより1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが10.64 g、収率 94.1%で薄黄色油状物質として得られた。

【0028】

比較例 1

1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールの製造例

30 mL フラスコにDMF 15 mL、アジ化ナトリウム 1.33 g (20.5 mmol、1.5 当量)を加え、室温でN-(アルコキシフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドイルクロライド 3.25 g (13.7 mmol)を添加し室温で 2 h 反応した。反応終了後、水 10 mLを加え酢酸エチル (20 mL×2)で抽出し得られた有機層を水 (25 mL×1)で洗浄、次いでMgSO₄で1 h 脱湿した。その後、ろ過、溶媒留去により得られた粗品をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン=1:3)で精製することにより1-(4-メトキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールが2.89 g、収率 86.6%で薄黄色油状物質として得られた。

【書類名】 要約書

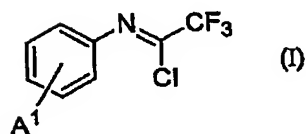
【要約】

【課題】 1-（アルコキシフェニル）-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールを安全且つ効率よく製造することができる方法を提供する。

【解決手段】

一般式（I）；

【化1】



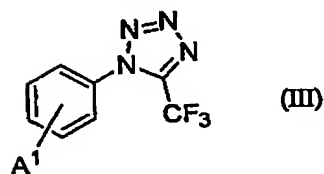
（式中、 A^1 はアルコキシ基を示す。）で表される N-（アルコキシフェニル）-2, 2, 2-トリフルオロアセトイミドクロライドと一般式（II）；

【化2】



（式中、 A^2 はアルカリ金属またはアルカリ土類金属であり、 $n = 1$ または 2 である。）で表される無機アジド化合物とを、アミン塩の存在下で芳香族炭化水素溶媒中において反応させることを特徴とする一般式（III）；

【化3】



（式中、 A^1 は、前述と同義である。）で表される 1-（アルコキシフェニル）-5-トリフルオロメチル-1H-テトラゾールの製造方法。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 3 8 5 9 3 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 2 2 5 5 4]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号

氏 名

東洋化成工業株式会社